THE RECOVERY KERNEL

Неврологична референтна серия.

ΔFosB

МОЛЕКУЛАТА НА ПРИВЯКВАНЕТО.

Механизъм, генетика, тестове и време за елиминиране — Второ издание.

⚠ РЕСУРС ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА ВРЕДИТЕ И ОБРАЗОВАНИЕ – НЕ Е МЕДИЦИНСКИ КОНСУЛТ ИЛИ ГЕНЕТИЧЕН ТЕСТ.

Кризисна ситуация: обадете се на 112 или изпратете SMS на findahelpline.com.

Забележка преди да започнете.

Това е второто издание на това ръководство, разширено с по-прецизен молекулярен механизъм, реалната експериментална генетика зад стабилността на ΔFosB (за разлика от генетичните панели, които повечето хора могат да си направят), раздел за това какво могат и какво не могат да ви кажат в момента тестовете за ДНК и епигенетика, и два въпроса, които постоянно се повдигат в общностите за възстановяване: защо употребата на множество вещества изглежда затруднява връщането към нормално състояние толкова много, и защо рецидивът след преднамерена пауза често се връща с пълна сила почти веднага.

Същите правила, както в първото издание, все още важат: ΔFosB никога не е бил измерван директно в живия човешки мозък. Всичко за неговото натрупване и разграждане идва от проучвания върху гризачи, експерименти с вирусни вектори за генна манипулация и няколко проучвания на човешки тъкани след смъртта. Времевите рамки, посочени тук за хората, са екстраполации и са ясно обозначени като такива. Където това издание е по-уверено от предишното, това е, защото научната основа е действително по-конкретна, а не защото несигурността е изчезнала.

Ключови доказателства.

Същите нива на доказателственост, използвани в цялото съдържание на Recovery Kernel, се прилагат и тук:

- УСТАНОВЕНО — силни, повтарящи се доказателства, подкрепени от консенсус (обикновено консенсус от животински модели за ΔFosB, като човешкият консенсус е отбелязан, когато е наличен).
- ВЕРОЯТНО — данни от механични или наблюдателни изследвания, които сочат в една и съща посока.
- ПОЯВЯВАЩИ СЕ – правдоподобни, в ранен етап, все още без общ консенсус.
- ОПИТ НА АВТОРА/СИСТЕМАТА — модел, използван в синтеза на тази рамка; третирайте го като хипотеза, а не като факт.
- СПОРНИ/СМЕСЕНИ – съществуват активни несъгласия в научната литература.
- НЕ Е ДОКАЗАНО — включено, защото хората питат, но все още няма реални доказателства.

1. Какво всъщност е ΔFosB – механизмът, в детайли.

[УСТАНОВЕНО] (модели на животни; този специфичен път е добре характеризиран в литературата по невронаука на зависимостите, свързана с групата на Ерик Нестлър).

ΔFosB е съкратена сплайс вариантна форма на гена FOSB и функционира като фактор за транскрипция – протеин, който включва или изключва други гени – и е концентриран в nucleus accumbens, dorsal striatum и hippocampal dentate gyrus. Причината, поради която се натрупва вместо да се нулира след всяко излагане, се дължи на две последователни биохимични събития:

- Сплайсингът премахва изходната врата. При многократно стимулиране, каскада от сигнали (протичаща през активиране на допаминовия D1 рецептор, пътя Activin/ALK4 и протеиновия комплекс SMAD3–PCBP1) причинява различно сплайсиране на пре-мРНК на FOSB, отколкото обикновено. Полученият протеин ΔFosB липсва C-терминалната област, която пълният протеин FosB използва, за да се маркира за бързо разрушаване от у ubiquitin-протеазомата. Без тази област, ΔFosB вече съществува по-дълго от първоначалния си протеин, но все още е уязвим за деградация в този етап.
- Фосфорилирането затваря вратата. Кейсин киназа 2 (CK2), ензим, който е постоянно активен в невроните, добавя фосфатна група към специфичен остатък – серин 27 – близо до предния край на протеина ΔFosB. Това променя формата на протеина достатъчно, за да го предпази от всички останали пътища, които иначе биха го разградили. Тази фосфорилирана форма е стабилният изомер с молекулна маса 35–37 kDa, който всъщност се натрупва при многократно приемане на наркотици и остава дълго време след като единична доза би била елиминирана.

Таблицата с изоформите по-долу показва практичната разлика, която това прави.

Изоформа.	Приблизителна маса.	Какво го прави такъв?	Път на деградация.	Устойчивост.
Пълна дължина на FosB.	~50 kDa	Запазва и двете C-терминални доменни области за деградация.	Директно насочване към убиквитин-протеазомен път на C-терминалните деградони.	Транзиторни — часове.
Нефосфорилиран ΔFosB.	~33 kDa	Алтернативното сплайсиране на границата между екзон-4 и интрон-4 премахва C-терминалните деградиращи участъци, но серин 27 остава незащитен.	Протеазомна деградация чрез изложената N-терминална област.	Умерени – от няколко часа до около един ден.
Фосфорилиран ("стабилен") ΔFosB.	~35–37 kDa	Кейсиновата киназа 2 (CK2) фосфорилира Ser27, което променя формата на протеина достатъчно, за да блокира останалите пътища на деградация.	Устойчив на протеазомна деградация, когато е фосфорилиран.	Персистиращ — натрупва се в продължение на седмици при многократно излагане и може да бъде откриваем в продължение на седмици до няколко месеца след спиране на излагането, според

Изоформа.	Приблизителна маса.	Какво го прави такъв?	Път на деградация.	Устойчивост.
				проучвания върху гризачи.

В крайна сметка: ΔFosB не се натрупва, защото се произвежда все повече от него — транскрипцията на мРНК всъщност намалява доста бързо, след като излагането на лекарството спре. Той се натрупва, защото, след като бъде фосфорилиран, той спира да се отстранява с нормална скорост. Възстановяването, на молекулярно ниво, е до голяма степен свързано с изчакването на протеин, който е специално създаден да устоява на бързото отстраняване.

2. Индукция на ΔFosB в рамките на списъка със вещества, свързани с Recovery Kernel.

"Релативната индукция" отчита допаминергичната мощност, скоростта на начало на действие и типичната честота на повторно приемане – трите променливи, които научната литература постоянно свързва с количеството на натрупания ΔFosB.

Вещество / Поведение	Основен механизъм, който влияе върху ΔFosB.	Релативна индукция.	Доказателства.
Алкохол.	Повтарящи се пристъпи на GABA/глутамат и допамин, причинени от употреба на наркотици в режим на прекомерна употреба.	Умерена – висока (в зависимост от дозата/модела на приложение).	УСТАНОВЕН (за животно)
Кокаин.	Директна блокада на допаминовите рецептори; големи и бързи пикове на допамин.	Високо.	УСТАНОВЕН (за животно)
Кокаин.	Същият механизъм като кокаина, доставен за около 8 секунди чрез пушене.	Много високо — най-бързото начало води до най-бързо индуциране.	УСТАНОВЕН (за животно)
Метамфетамин.	DAT/NET инверсия — освобождаване на допамин, а не само блокиране на реабсорбцията.	Много високо.	УСТАНОВЕН (за животно)
MDMA	Масивно освобождаване на серотонин + умерена доза на допамин.	Умерено (серотониновата невротоксичност ограничава честотата на повторните дози).	ВЕРОЯТНО
Никотин.	Десенситизация на никотиновите рецептори, водеща до често повторно приемане (10-20 пъти на ден).	Високата честота компенсира ниската потентност на всяка доза.	УТВЪРДЕН (за животно)

Вещество / Поведение	Основен механизъм, който влияе върху ΔFosB.	Релативна индукция.	Доказателства.
Хероин / опиоиди, отпускани с рецепта.	Активацията на му-опиоидните рецептори води до освобождаване от инхибиция на допаминергичните неврони във вентралната тегментална област (VTA).	Умерено – Високо	УСТАНОВЕН (за животно)
Фентанил.	Същият път на действие като хероина, но с много по-висока потентност и по-бързо начало на действие.	Високо.	ВЕРОЯТНО
Бензодиазепини.	Потенциация на GABA; индиректна допаминергична дисинхибия.	Ниско-умерено	ПОЯВЯВАЩИ СЕ
Марихуана (THC)	Активацията на CB1 рецепторите води до намаляване на активността на допаминергичните неврони във вентралната тегментална област (VTA).	Ниско-умерено	ПОЯВЯВАЩИ СЕ
Кетамин.	NMDA антагонизъм; допаминергични ефекти, които са по-малко директни от стимулантите.	Ниско – Умерено	ПОЯВЯВАЩИ СЕ
GHB	GABA-B агонизъм; допаминовите ефекти са косвени и двуфазни.	Ниско-умерено	ПОЯВЯВАЩИ СЕ
Кратом.	Смесена му-опиоидна частична агонистична активност при по-високи дози.	Ниска – Умерена (в зависимост от дозата).	ПОЯВЯВАЩИ СЕ
Мфедрона (4-MMC)	Комбиниран субстратен освободител за DAT/NET/SERT, подобен на кокаин, но с по-кратко действие.	Висока – кратък период на действие изисква често повторно приемане.	ПОЯВЯВАЩИ СЕ
Мефедрон (bk-PMMA / 4-MeO-метакатинон)	Структурно близък до мефедрона; мощен селективен агонист на SERT с по-слаба активност върху DAT.	Умерена до висока сила – по-слаб допаминергичен ефект от мефедрона, но честотата на повторните дози е подобна.	ОПИТ НА ПОТРЕБИТЕЛЯ/СИСТЕМАТА – заключен, изведен от класа на катони, без специално проучване.
Хазартни / игрови / други поведенчески модели.	Същата система за възнаграждение, активирана от променливо-съотношението на подсилване, а не от молекула.	Умерена до висока активност с често взаимодействие.	УТВЪРДЕНИ (модели за животни, базирани на естествени награди).
Хиперпалатини храни / захар.	Прекъсващото преяждане с храни, богати на захар и мазнини, показва същия модел на промени в	Умерено.	ВЕРОЯТНО

Вещество / Поведение	Основен механизъм, който влияе върху ΔFosB.	Релативна индукция.	Доказателства.
	нивата на ΔFosB в областта на accumbens, както при изследванията с наркотици.		

Метадроната никога не е бил обект на специално изследване на ΔFosB; информацията за него е изведена от неговия клас като катинони, а не от директни доказателства.

3. Срокове за обработка — Какво действително показват данните.

Няма установени срокове за промените в ΔFosB при живи хора. Всяка посочена продължителност е получена от тъкани на мозъка на животни или от малък брой проучвания върху починали хора. Разглеждайте тези данни като карта на основните биологични процеси, а не като личен график.

Фаза.	Какво се случва на молекулярно ниво?	Приблизителна продължителност:	Доказателства.
Остър скок.	Нефосфорилираният ΔFosB се появява след еднократна експозиция; има кратък живот и се елиминира предимно.	Около един ден.	УСТАНОВЕН (за животно)
Стабилизация.	Повтарящата се експозиция води до образуването на ΔFosB, фосфорилиран от CK2, който не съдържа деграон и е устойчив на протеазомна деградация, което води до неговото продължително присъствие.	Развива се в продължение на дни или седмици при многократно използване.	УСТАНОВЕН (за животно)
Максимално натрупване.	Повтарящата се експозиция продължава да увеличава стабилния резерв по-бързо, отколкото той се разгражда.	Приблизително 2-4+ седмици на продължителна, повтаряща се употреба; зависи от дозата/честотата.	ВЕРОЯТНО (зависи от вида животно и дозата).
Спиране на действието на мРНК след последната употреба.	Новите нива на FOSB намаляват приблизително в рамките на един ден след спирането – не се синтезира нов протеин.	~24–48 часа	ВЕРОЯТНО (за животно)
Намаляване на протеините.	Предварително съществуващият стабилен ΔFosB се разгражда бавно в nucleus accumbens и стриатума, въпреки че транскрипцията е спряла.	Седмици до няколко месеца в проучвания върху гризачи; открива се в човешки тъкани след смъртта няколко дни след това, което отразява реална структурна	ВЕРОЯТНО (при животни + ограничени постмортални изследвания при хора)

Фаза.	Какво се случва на молекулярно ниво?	Приблизителна продължителност:	Доказателства.
		стабилност.	
Структурна/ хроматинова устойчивост.	Промените в плътността на дендритните шипове и ремоделирането на хроматина (вижте раздел 4) продължават по-дълго от времето на живот на протеина.	Може да се наблюдават ефекти, които продължават месеци, дори след като изчезне измеримата промяна в ΔFosB при животински модели.	ПОЯВЯВАЩИ СЕ

Практически погледнато, най-голямото намаление на протеина ΔFosB вероятно се случва през първите няколко седмици след спирането на употребата на дадено вещество. Но – и това е частта, която повечето обяснения пропускат – отстраняването на протеина не е същото като рестартирането на мозъчните вериги. Тази разлика е предмет на следващата секция и е по-важна от почти всичко останало в това ръководство.

4. Хроматин, който надживява протеина.

[УСТАНОВЕНО] (модели на животни)

Докато е активен, ΔFosB не остава само в ядрото – той привлича механизми за преструктуриране на хроматина към определени гени, и тези механизми оставят следи, които продължават и след като ΔFosB вече не е активен.

- При гените, които потиска, като c-fos, ΔFosB се свързва с местата AP-1 на промотора и привлича хистон деацетилаза 1 (HDAC1). HDAC1 отстранява ацетилните групи от близките опашки на хистоните (H3K9), което води до кондензиране на този участък от ДНК в хетерохроматин. Генът става по-труден за активиране – десенсибилизация, която продължава дори след като протеинът ΔFosB е изчезнал.
- При гените, които активира, включително CDK5, субюнитът на AMPA рецептора GluA2 (GRIA2) и ARC, ΔFosB рекрутира BRG1, основната моторна субюнит на комплекса за реорганизация на хроматина SWI/SNF. BRG1 отваря хроматина на тези места и в резултат на това се наблюдава значително увеличение на плътността на дендритните шипове на невроните, участващи в схемата за възнаграждение.

Това е механистичното обяснение за нещо, което хората в ремисия вече знаят по свой собствен опит: навикът не е "преминал", само защото острата жажда е отминала и протеинът, който я задвижва, принципно се е разградил. Веригата е физически преобразувана – повече синапси, различна експресия на рецепторите, различна хроматинова структура при определени гени – и тази промяна е по-бавната, продължителна част от "връщането към нормалното". Това също е директното обяснение за раздели 8 и 10 по-долу.

5. Стабилизатори — Какво остава стабилно и какво се покачва.

Всичко в раздел 2 стимулира натрупването на ΔFosB чрез пулсирални сигнали – рязко повишаване и спадане на активирането на рецепторите, повтарящи се. "Стабилизаторите", в смисъла, използван тук, са лекарствата и хранителните кофактори, които или избягват този пиков-дол pattern по дизайн, или поддържат околната биохимична среда, без да засягат директно пътя на индуциране. Нито една от тези категории не обръща съществуващото натрупване на ΔFosB – нищо в това ръководство не го прави по-бързо от времето. Това, което те могат правдоподобно да направят, е да предотвратят допълнително натрупване или да предотвратят на съседни системи (синтез на допамин/GABA, ензимна функция, зависима от метилиране) да бъдат допълнителен източник на напрежение по време на възстановяване.

Психиатрични лекарства — Какво се припокрива с пътя ΔFosB и какво не.

Някои психиатрични лекарства действително споделят буквални рецепторни механизми с веществата, изброени в таблицата в раздел 2, и честният отговор е, че става въпрос за спектър, а не за еднозначен отговор "да" или "не".

Клас на лекарствата.	Същият механизъм като	ΔFosB Relevance	Доказателства.
Антипсихотици (особено първо поколение, блокери на D2 рецепторите, напр. халоперидол).	Не е вещество от група 2, но хроничната блокада на D2 рецепторите води до собствена адаптация на стриатума.	Хроничното лечение индуцира стабилни комплекси AP-1, подобни на ΔFosB, в стриатума при проучвания върху гризачи – механистично свързани с развитието на тардтивна дискинезия, една отделна, но свързана дългосрочна адаптация.	ВЕРОЯТНО (за животно)
Стимулиращи лекарства (метилфенидат, соли на амфетамин).	Същият механизъм на действие DAT/NET, както при незаконния метамфетамин (Раздел 2).	Механистично правдоподобен индуктор, но терапевтичните дози (стабилни, често с удължено освобождаване, веднъж дневно) избягват резките, пулсиращи пикове, които изглежда са основният фактор, водещ до индукция. Рискът в реални условия вероятно е много по-нисък от този при употреба, свързана с незаконни практики, но не е нулев.	ПОЯВЯВАЩИ СЕ — общ механизъм, степента е неясна.
Терапия с опиоидни агонисти (метадон, бупренорфин).	Същият му-опиоиден рецептор като хероина (Раздел 2).	Това е буквалното клинично значение на "стабилизатор": дългият период на полуразпад и дозирането, поддържащо постоянен концентрация, са специално проектирани, за да се избегне цикличното колебание на концентрацията, което се смята, че предизвиква силна индукция. Това е една от основните причини, поради които OAT е призната, научно обоснована стратегия за стабилизация, а не просто	ВЕРОЯТНО — обосновано механистично, с клинично установена обосновка.

Клас на лекарствата.	Същият механизъм като	ΔFosB Relevance	Доказателства.
		продължение на пристрастяващия процес.	
Бензодиазепини (предписани, хронична употреба).	Същият механизъм на GABA-A е отбелязан като "нисък-умерен" в раздел 2.	Хроничната употреба води до реална физическа зависимост и трудно прекъсване – но това обикновено се обяснява повече чрез намаляване/толерантност на GABA-A рецепторите, отколкото чрез значително натрупване на ΔFosB.	ПОЯВЯВАЩИ СЕ
SSRIs / SNRIs	Не е вещество от група 2 – инхибиране на обратното захващане на серотонин/норадренали н.	Хроничната употреба на антидепресанти индуцира ΔFosB в животински модели – но в хипокампуса и фронталния кортекс, а не в nucleus accumbens, по път, който се предполага, че поддържа терапевтична невропластичност. Това е вероятно по-близко до "защитния" път, предизвикан от упражнения (Раздел 12), отколкото до пътя, свързан със зависимостта. Съществува реален синдром на преустановяване, но той се дължи на механизми на адаптация на рецепторите, които не са свързани с ΔFosB в nucleus accumbens.	ПОЯВЯВАЩИ СЕ (индукция); УСТАНОВЕНИ (синдром на отнемане съществува, различен механизъм)

Нищо от това не е причина да се спира необходим психиатричен медикамент и това не е медицински съвет да се прави това. Антипсихотиците, стимулантите, опиоидният агонистен терапия, бензодиазепините и антидепресантите всички имат реални, независимо документирани рискове при спиране – някои от които са сериозни – които съществуват, независимо дали ΔFosB е фактор. Всяка промяна в режима на психиатричните лекарства трябва да се извършва под наблюдението на лекаря, който ги предписва, точно както спирането на алкохол или бензодиазепини рязко се отбелязва като медицинско решение, а не като въпрос на воля, в това ръководство.

Хранителни кофактори.

Нито един от трите хранителни вещества по-долу не е бил проучван директно по отношение на ΔFosB. Всеки от тях има установена, отделно документирана роля в биохимичната среда, в която работи това ръководство – свързана със синтеза на допамин/ГАБА и с достатъчното количество кофактори MTHFR/MAOA (Раздел 6, Ниво 4) – без да е доказано, че самостоятелно стабилизира ΔFosB.

Хранителен елемент.	Утвърдена роля.	Възможна връзка с ΔFosB.
P5P (Пиридоксал-5'-фосфат — активна форма на витамин	Задължителен кофактор за AADC (превръща L-DOPA в допамин, 5-HTP в серотонин) и глутамат декарбоксилаза (произвежда GABA). Нивото на витамин	По-голям капацитет за синтез на допамин може вероятно да означава повече сурови сигнали, които захранват каскадата D1/PKA/CREB,

Хранителен елемент.	Утвърдена роля.	Възможна връзка с ΔFosB.
B6)	B6 е реално ограничаващ фактор за синтеза на допамин и GABA.	която започва транскрипцията на FOSB (Раздел 6, Ниво 3) – заключение, основано на реална биохимия, а не на измерван ефект. [ПОЯВЯВАЩО СЕ, непряко]
R5P (Рибофлавин-5'-фосфат – активна форма на витамин B2 / FMN)	Кофактор за флавопротеинови ензими, включително MTHFR (особено важно за носителите на варианта C677T, чийто ензим е по-чувствителен към температура и зависи от FAD) и MAOA.	Две стъпки от ΔFosB — състоянието на рибофлавин влияе върху това колко добре функционират MTHFR и MAOA, а тези гени вече имат само предполагаема, предшестваща връзка с ΔFosB (Раздел 6, Ниво 4). [НАЧИНАЕЩА, непряка]
Глицинат на калций.	Предоставя глицин (инхибиторен невротрансмитер и задължителен ко-агонист на NMDA рецептора). Входът на калций през NMDA и канали, активирани от напрежение, активира CaMKII.	CaMKII е различен киназ от CK2, който всъщност фосфорилира Ser27 на ΔFosB (Раздел 1) и е постоянно активен, а не основно задействан от калций. Няма надежден механизъм, свързващ стабилността на ΔFosB. [НЕ Е ДОКАЗАНО]

Практическото обяснение: тези добавки поддържат общата неврохимична функция, независимо от това къде се намира човек в хронологията на ΔFosB, описана в раздел 3 – не защото е доказано, че променят тази хронология, а защото допаминът, ГАБА и ензимните системи, зависими от метилирането, са важни сами по себе си, независимо от предишна употреба на вещества.

6. Генетика и елиминиране — Четири нива на доказателства.

Генетиката на елиминирането на ΔFosB се разделя на четири нива, от най-силно към най-слабо доказателство. Важно е в кое ниво попада дадено твърдение, защото най-силните доказателства са за мутации, които никой не носи естествено и за които няма комерсиални тестове, докато гените, които хората действително могат да тестват, са много по-далеч от механизма.

Ниво 1 — Директни, изкуствено предизвикани мутации в самия ген FOSB.

Това е най-силният доказателствен материал в цялата област и той идва от генна терапия с вирусни вектори, приложена директно в ядрото аккумбенс на гризачи – а не от естествени човешки вариации.

Вариант.	Какво прави.	Ефект върху клирънса.	Доказателства.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Точкова мутация, която заменя серин с аланин на позиция 27 – физически, CK2 не може да фосфорилира аланин.	Напълно предотвратява стабилизиращата фосфорилизация; в изследвания с вирусни вектори, при които този мутант се доставя до nucleus accumbens, елиминирането на ΔFosB се ускорява значително и дългосрочната поведенческа	УТВЪРДЕН (животно, създадено чрез генно инженерство)

Вариант.	Какво прави.	Ефект върху клирънса.	Доказателства.
		сенсибилизация се намалява.	
FOSB Ser27Glu (S27E) — фосфомиметик.	Замества сериновият аминокиселина с глутамат, което имитира отрицателния заряд, който би добавила фосфатна група — протеинът се държи сякаш е постоянно фосфорилиран.	Възпроизвежда стабилната конформация, без да е необходим CK2; запазва се продължителната стабилност и трайните поведенчески ефекти.	УТВЪРДЕН (животно, създадено чрез генно инженерство)
FOSB екзон-4/интрон-4 варианти на сплайс-сайтове.	Нарушете връзката между PCBP1 и SMAD3, която регулира алтернативното сплайсиране.	Промените в производството на транскрипти водят до връщане към производството на пълнодължъг FosB, който съдържа degron секвенс и се разгражда бързо – по-нестабилният ΔFosB се произвежда в по-малки количества.	ВЕРОЯТНО (за животно)

Ниво 2 — Транс-действащи гени в модификационния механизъм.

Тези гени кодират ензимите и протеините на сплайсинг-комплекса, които действат върху ΔFosB. Естествените човешки вариации в тези гени вероятно са от значение, но не са били директно тествани спрямо нивата на ΔFosB при хора – само са били изведени от механизма.

Ген.	Функция.	Ефект върху клирънса.	Доказателства.
CSNK2A1 / CSNK2B (каталитични и регулаторни субюнити на CK2).	Кодирайте киназата, която фосфорилира ΔFosB на Ser27.	Намалената активност на CK2 оставя ΔFosB в неговото нефосфорилиран, по-уязвим вид – вероятно поради по-бързо отстраняване.	ВЕРОЯТНО (за животни, механичен).
PCBP1 / SMAD3	Формирайте ядрения комплекс, който контролира алтернативното сплайсиране, водещо до образуването на ΔFosB.	Вариантите, които водят до загуба на функция, променят продукцията на транскрипти, насочвайки я към производството на пълнодължъг FosB, което намалява количеството на стабилния ΔFosB, който се генерира.	ВЕРОЯТНО (за животни, механичен).
ACVR1B (рецептор ALK4)	Рецептор, който е отгоре по веригата на сплайсинговия комплекс SMAD3/PCBP1 и се активира надолу по веригата на допаминовата сигнализация D1.	Нарушеното сигнализиране намалява промяната в сплайсинга към ΔFosB – ключов елемент в същия път.	ПОЯВЯВАЩИ СЕ (животински, механичен)

Ниво 3 — Гени, регулиращи невротрансмитерните системи.

Това са реални генетични асоциации при хора, но изследванията, които ги подкрепят, са измервали тежестта на зависимостта, риска от рецидив или нивата на катехоламини, а не ΔFosB. Връзката с ΔFosB конкретно е разумно заключение, наложено върху реални данни, а не директно откритие. Прочетете колоната "твърдена връзка" със съответната доза скептицизъм:

Ген / Вариант	Функция.	Твърди се, че има връзка с ΔFosB.	Доказателства — Прочетете внимателно.
DRD1 (допаминов D1 рецептор) полиморфизми.	D1 сигнализацията задейства каскадата на транскрипция PKA/CREB, която инициира транскрипцията на FOSB.	Вариантите с по-висок сигнален потенциал са предложени да повишат основната транскрипционна активност, като доставят повече субстрат в пътя на натрупване.	ПОЯВЯВАЩИ СЕ — правдоподобна логика, която не се измерва директно спрямо нивата на ΔFosB при хората.
CHRNB2 rs2072661	Вариант в 3' UTR област на ген, кодиращ субюнит на никотинов рецептор, свързан в човешки изследвания със степента на зависимост от никотин и риска от рецидив.	Предлага се да се модулира холинергичната активност върху допаминовата секреция в мезолимбичната област, което косвено влияе върху синтеза на ΔFosB.	ПОЯВЯВАЩА СЕ ИНФОРМАЦИЯ — цитираните човешки изследвания са измервали тежестта на зависимостта и риска от рецидив, а не самия ΔFosB; връзката с ΔFosB е заключение, а не измерване.
DBH rs1541333	Вариант в ензима допамин бета-хидроксилаза, който преобразува допамина в норепинефрин.	Предлага се да се промени балансът между допамин и норепинефрин в схемите за възнаграждение, което да промени прага за индуциране на ΔFosB.	ПОЯВЯВАЩА СЕ ИНФОРМАЦИЯ – същото предупреждение: в основното изследване е измерено нивото на катехоламините и фенотипът на зависимостта, а не директно ΔFosB.

Ниво 4 — Стандартният комерсиален генетичен панел.

Това са гените, които реално един генетичен тест за потребители (тип 23andMe, или панелът, посочен другаде в сборника Recovery Kernel) ще отчете. Нито един от тях не е близо до механизма – те са на едно или, понякога, две стъпки отдалечени от всичко, което пряко засяга ΔFosB.

Ген.	Какво всъщност прави.	Връзка към информация за елиминирането на ΔFosB.
COMT	Разгражда допамин/норепинефрин, основно в префронталния кортекс. Val/Val = бързо изчистване; Met/Met = бавно изчистване.	Няма директни данни. Възможна косвена връзка чрез контраст на допаминовия сигнал. [ОПИТ НА АВТОРА/СИСТЕМАТА]
MTHFR	Регулира метаболизма на фолиевата киселина и капацитета за метилиране в цялото тяло.	Няма установена връзка с деградацията на ΔFosB. [НЕ Е ДОКАЗАНО]
OPRM1 (A118G)	Променя афинитета към му-опиоидните рецептори.	Директно преди индукционната сила, свързана с опиоидите; не се измерва спрямо елиминирането на ΔFosB. [ПОЯВЯВАЩА СЕ

Ген.	Какво всъщност прави.	Връзка към информация за елиминирането на ΔFosB.
		ИНФОРМАЦИЯ]
GABRA2	Подтип GABA-A рецепторен субрецептор; свързан с риска от алкохолна зависимост.	Вероятен фактор, допринасящ за допаминергичната дисфункция, предизвикана от алкохола. [НАЧИНАЕЩ]
FAAH (C385A)	Разгражда анандамида; алелът A повишава базовото ниво на ендоканабиноидния тонус.	Възможен косвен фактор, допринасящ за чувствителността към наградите, свързани с употребата на канабис. [НАЧИНАЕЩ]
MAOA	Разгражда допамин, серотонин и норадреналин.	Възможен непряк фактор чрез скоростта на отстраняване на моноамините. [ОПИТ НА АВТОРА/СИСТЕМА]
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Генът на серотониновия транспортер; свързан със стресовата реактивност в много изследвания.	Няма доказателства, свързващи този ген с динамиката на ΔFosB. [НЕ Е ДОКАЗАНО]
ALDH2	Метаболизира ацеталдехида, който се образува при разграждането на алкохола; неактивната форма причинява зачервяване.	Засяга модела на консумация на алкохол, а не самия ΔFosB. [ОПИТ НА АВТОРА/СИСТЕМАТА, непряко].
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	Чернодробни ензими, които премахват молекулата на лекарството от кръвта.	Определете колко бързо лекарството напуска тялото, а не колко бързо ΔFosB напуска мозъка. Само ефект от косвения модел на излагане. [ОПИТ НА АВТОРА/СИСТЕМАТА, косвен]
HNMT	Метаболизира хистамин.	Няма надежден механизъм за влияние върху ΔFosB или върху схемите за възнаграждение. [НЕ Е ДОКАЗАНО]

В момента нито един комерсиален тест не може да предвиди колко седмици ще отнеме на конкретен човек да се изчисти от ΔFosB – това е вярно. Но това е твърдение за това какво е налично на пазара, а не за границите на това, което е възможно. Комплексен протокол, включващ целенасочено секвениране на FOSB и неговите модификатори от втори ред (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B), данни за метилиране в целия геном и проследяване на биомаркери във времето по време на контролиран период на въздържане, би могъл, в принципен план, да доближи изследователски екип значително до персонализирана оценка на времето за изчистване. Никой все още не е публикувал или комерсиално валидирал този комплексен протокол – той изисква няколко различни системи за тестване. Работата в екип и дългосрочният дизайн, а не единствен комплект. Това е проблем на ресурсите и валидирането, а не закон на природата. Човек с подходящото оборудване, финансиране и упоритост би могъл да го създаде.

7. ДНК и епигенетични тестове — Какво всъщност можете да получите днес.

Стандартно генотипиране (SNP масиви).

Генетичното изследване на сурови данни за потребители (видът, който се използва в отчетите тип 23andMe или панелите, използвани другаде в това ръководство) анализира фиксиран набор от известни единични нуклеотидни позиции в генома, включително гените от нива 3 и 4, показани в таблиците по-горе. То не секвенира гена FOSB с достатъчна дълбочина, за да открие редки или нови варианти, и не може да засече създадените мутации от ниво 1, които по принцип не съществуват естествено при хората. То е полезно за гените, които покрива, но не е създадено, за да отговори на този конкретен въпрос.

Цялогеномно бисулфитно секвениране (WGBS).

[НАРАСТВАЩ] при прилагане към този конкретен въпрос.

WGBS е метод за секвениране, който картографира метилирането на ДНК – слой епигенетични маркери – в целия геном, а не само чете фиксирани генетични варианти. Версии с по-висока дълбочина (често продавани като "WGBS 30x", което се отнася до средно покритие на секвениране от 30 пъти) осигуряват по-плътна и надеждна карта на метилирането. Sequencing.com в момента предлага продукт WGBS-30x като един от най-евтините начини за получаване на този вид данни за метилиране в целия геном за потребители, а не чрез академична лаборатория.

Какво може правдоподобно да ви каже: моделите на метилиране са основата на изследванията на "епигенетичния часовник" (оценка на биологичната възраст от ДНК в кръвта), а хроничната употреба на вещества е свързана с откриваеми промени в метилирането в кръвни проби. Какво в момента не може да ви каже: няма валидиран, публикуван биомаркер, който да отчита специфичното състояние на хроматина на ΔFosB – реорганизацията на HDAC1/BRG1, описана в раздел 4 – от кръвна или слюнчена проба. Тази реорганизация се случва в невроните на nucleus accumbens, които не са достъпни за изследване при жив човек. Резултатът от WGBS днес ви дава реални, интересни геномни данни за метилиране, но в момента това не се превежда в индивидуален отчет за елиминиране на ΔFosB, независимо колко добри са суровите данни.

Практически съвети: WGBS е ценен източник на сурови данни за всеки, който иска да създаде дългосрочна и развиваща се картина на собствената си биология, и е един от по-евтините начини да го направи. Просто не очаквайте днешният доклад да ви даде число като "седмици до изчистване на вашия ΔFosB". Този слой на интерпретация все още не съществува, нито за един човек, нито на каквато и да е цена.

8. Употреба на множество вещества и най-трудното възстановяване до нормално състояние.

[ОПИТ НА АВТОРА/СИСТЕМАТА] с подкрепящи данни за механизма и клиничните резултати.

Хората, които се възстановяват от употреба на множество вещества, постоянно съобщават за най-бавния и труден процес на възстановяване до нормално състояние в рамката на програмата Recovery Kernel – и има правдоподобна молекулярна причина, която съответства на добре документиран клиничен факт.

- Конвергентна индукция. Почти всяко вещество в таблицата в раздел 2 стимулира натрупването на ΔFosB чрез един и същ общ краен път – допаминерна сигнализация в nucleus accumbens – въпреки че достигат до там чрез различни рецептори (блокада на DAT, активиране на му-опиоидни рецептори, потенция на GABA-A рецепторите и т.н.). Използването на няколко от тях през един и същ период не създава отделни, паралелни резервоари от ΔFosB; то задвижва един и същ натрупващ се резервоар от множество посоки едновременно, което вероятно увеличава натрупването по-бързо и в по-голяма степен, отколкото би направило всяко едно вещество самостоятелно.
- Структурна реорганизация на хроматина. Различните вещества не винаги засягат идентични целеви гени надолу по веригата след ΔFosB. Стимулантите, опиоидите и алкохолът имат свои собствени документирани последици, описани в литературата за зависимостите. Употребата на няколко вещества вероятно води до по-широк обхват на структурната реорганизация (Раздел 4) върху повече гени и вериги, което представлява по-голям структурен проблем, който трябва да бъде преодолян, а не просто по-голяма доза от същия проблем.
- Документиран клиничен резултат. Независимо от молекулярния механизъм, употребата на множество вещества е постоянно свързана с по-лошо придържане към лечението, по-високи нива на рецидив и по-сложно медицинско състояние при детоксикация в сравнение с употребата на едно вещество, както е описано в клиничната литература. Тази част е по-добре подкрепена от научна гледна точка от специфичния механизъм, свързан с ΔFosB – това е добре установен резултат, независимо от точния молекулярен принос, който в крайна сметка ще бъде открит.

Нищо от това не означава, че възстановяването от употреба на много вещества е загубена кауза – рамката Recovery Kernel е създадена специално за трудните случаи. Това означава, че сроковете, определени за употреба на едно вещество (включително тези в раздел 3), трябва да се разглеждат като минимален, а не като максимален срок за човек, чиято употреба включва повече от един вид вещества.

9. Казус – Триадата на химическия секс (Метамфетамин, Катинони, GHB)

Употребата на наркотици, свързана с "химически секс" – най-често метамфетамин, катоин, като мефедрон ("cat"), и GHB/GBL, понякога с добавени MDMA или кетамин – последователно се описва от хората, които я употребяват, и от службите за лечение, като изключително трудна за прекратяване. Молекулярната информация в това ръководство обяснява значителна част от причините за това, макар и не всички.

Лекарство.	Индукция на FosB (от раздел 2).	Роля в Троицата
Метамфетамин.	Много високо.	Най-силният единствен допаминергичен фактор в комбинацията е обратната връзка DAT/NET, която предизвиква директно освобождаване на допамин, а не само блокиране на реабсорбцията.
Мфедрона / катинони ("кът")	Високо.	Кратък период на полуразпад изисква често повторно приемане по време на сесия, което само по себе си е основен фактор за предизвикване на зависимост.
GHB / GBL	Ниско-умерено	Малък фактор, допринасящ за ΔFosB самостоятелно – неговата значимост за тази комбинация е отделен аспект, свързан с физическата зависимост (вижте предупреждението по-долу), а не с системата за

Лекарство.	Индукция на FosB (от раздел 2).	Роля в Троицата
		награда.

Отделно, само два от трите лекарства са силни стимулатори на ΔFosB. Това, което прави комбинацията непропорционално трудна, не е, че всеки компонент максимизира един и същ механизъм, а че няколко различни фактора за натрупване, описани по-рано в това ръководство, се натрупват в една и съща сесия:

- Конвергентна допаминергична индукция (Раздел 8) — метамфетаминът и мефедрона засягат припокриващи се допаминергични пътища едновременно, а не последователно.

[УСТАНОВЕНО] Самият сексуален контакт е независим индуктор на ΔFosB, а не просто поведенчески фон. Изследвания върху животни (Pitchers et al., 2010, от същата изследователска група, която установи основния механизъм на ΔFosB) показаха, че само сексуалният опит води до натрупване на ΔFosB в nucleus accumbens, VTA и префронталния кортекс – и, важно е да се отбележи, че сексуалният опит повишава чувствителността на животните към ефекта на амфетамина. Двата стимула не просто съвпадат; има директни доказателства, че те потенцират взаимно ефекта си върху един и същ молекулярен път.

- Структурата на сесиите премахва един от защитните фактори, към който това ръководство постоянно се връща. Сесиите, свързани с употреба на наркотици за сексуални цели, често продължават много часове или дори дни, с многократно повторно приемане на дози и минимален сън – и раздел 12 вече посочва, че нарушаването на съня може да забави процеса на елиминиране. Структурно, това е близко до най-лошия сценарий на натрупване на рисковите фактори, описани в цялото ръководство, които се случват едновременно и многократно.

GHB/GBL представлява отделен и сериозен риск, който няма нищо общо с ΔFosB: зависимостта може да се развие в рамките на седмици при редовна употреба, а абстиненцията протича чрез същия GABA механизъм като при алкохола и бензодиазепините. Може да причини делириум, гърчове и усложнения, достатъчно сериозни, за да изискват интензивно лечение. Прекратяването на редовната употреба на GHB/GBL рязко и без медицински контрол е опасно. Това е същата категория предупреждение, с която започва ръководството за алкохола – прочетете го много сериозно.

Относно резултатите: клиничната литература за употребата на метамфетамин, свързана с "химически секс", независимо документира значително по-високи нива на депресия, тревожност, посттравматично стресово разстройство (PTSD) и психоза в сравнение с общата популация, като тези нива се влошават с нарастване на зависимостта. Проучванията за лечение с GHB/GBL конкретно посочват употребата на множество вещества и по-голямата употреба като фактори, предсказващи лошо придържане към лечението. Това е в съответствие с, но не е напълно обяснено от, механизма на ΔFosB, описан в това ръководство – част от това са независимо документирани психиатрични данни и данни за резултатите от лечението.

10. "Дни на почивка" от наркотици, "Рестарти" и защо рецидивът се връща по-бързо.

Това е една от най-важните секции в това ръководство, защото обяснява нещо, което почти всеки в ремисия е преживял и за което много малко хора са получили обяснение: умишлено прекъсване – "период на толерантност", "месец без употреба", опит за "рестарт" – последвано от връщане към употребата, и пристрастяването се връща с

пълна сила почти веднага. Не постепенно, в продължение на седмици, както се е случило за първи път. Връща се бързо, сякаш не е минало време.

[ВЕРОЯТНО] (базирано на установения механизъм на хроматина, описан в раздел 4, и приложено към възстановяване – утвърдена парадигма в изследванията на релапс при животни).

Ето защо това се случва, обяснено просто: почивката наистина позволява на протеина ΔFosB да се разгради – тази част от възстановяването е реална и е частта, която времевата линия в Раздел 3 описва. Но Раздел 4 описва нещо, което протеинът оставя след себе си, докато се разгражда: хроматин, който е пренареден при определени гени (потиснат при c-fos чрез HDAC1, отворен при CDK5/GluA2/ARC чрез BRG1), и физически увеличена плътност на дендритните шипове при невроните, участващи в схемата за награда. Нито едно от тези не се връща към първоначалното си състояние със същата скорост, с която се разгражда протеинът. Схемата не се връща към своята предишна архитектура само защото ΔFosB се е разградил. самото устройство е готово – това е активирана схема, която е в състояние на временна неактивност.

Когато употребата на наркотици се възобнови, тя не индуцира ΔFosB в нов мозъчен контур по начина, по който го прави за първи път. Вместо това, тя ре-индуцира ΔFosB в контур, който вече има плътността на дендритите, експресията на рецепторите и достъпността на хроматина, създадени преди – механизми, които са били изградени веднъж и никога напълно разглобени. Възстановяването на стабилен, натрупан пул ΔFosB в подготвен контур вероятно изисква много по-малко повторни експозиции, отколкото изграждането му за първи път, защото по-голямата част от структурната работа, която трябва да бъде извършена, вече е направена. Това съответства на класическата парадигма на "drug-primed reinstatement" в изследванията на рецидивите при животни, където Еднократно повторно излагане след период на въздържане възстановява поведението на търсене на наркотици много по-бързо, отколкото е отнело първоначалното придобиване – и това е най-логичното биологично обяснение за често срещаното твърдение: "Просто се върнах към него веднага, на същото ниво, и не можах да обясня защо се върна толкова бързо."

Практическото значение не е, че почивките са безполезни – намаленото време на излагане все още е важно и всяко намаление на общото натрупано количество на ΔFosB е реално, физическо подобрение. Значението е, че почивката не трябва да се планира или разчита на нея като на пълно нулиране. Клетъчната верига запомня много повече, отколкото само протеинът, и възобновяването на употребата след почивка биологично е по-близо до продължаване на историята, отколкото до започване на нова.

11. Клетъчно стареене и невроинфламация.

[ПОЯВЯВАЩИ СЕ] (модели на животни; по-нова и по-малко утвърдена област от раздели 1-4)

Ролята на ΔFosB се простира отвъд веригите, свързани със зависимостта, и включва клетъчното стареене и биологията на стреса. Като част от комплексния фактор за транскрипция AP-1 (основно в партньорство с JunD), той участва в пътища, свързани с клетъчната стареене – състояние, при което клетката спира да се дели и придобива отчетлив, често възпалителен, функционален профил.

- При постмитотични неврони, които не могат да се делят, хроничният стрес или ексцитотоксичността могат да подтикнат клетките към свързано състояние, наречено преждевременна сетивност, предизвикана от стрес (SIPS). Продължителната активност на ΔFosB, действаща заедно с свързан фактор (EGR3), е свързана с повишена експресия на гени, отговарящи за реакцията на

увреждане на ДНК (GADD45B/G) и p21 (CDKN1A), което в този контекст може да наруши синаптичната пластичност и да намали неврогенезата в хипокампуса.

- В не-невронни клетки – астроцити и микроглия – продължителната активност на AP-1 е свързана със Синдрома на секреция, свързан със стареенето (SASP): стареещи глиялни клетки, които секретират възпалителни сигнални молекули, които могат да разпространяват нискостепенна невроинфламация към съседни клетки. Хроничното повишаване на нивата на стресови хормони (CRF, глюкокортикоиди) вероятно допълнително подхранва този процес.
- Връзката не е винаги вредна – контекстът и мозъчната област имат значение. В хипоталамуса, повишената експресия на ΔFosB е свързана с защитни метаболитни ефекти при модели на стареене при животни (по-добра толерантност към глюкоза, по-малко свързано с възрастта покачване на теглото). В някои изследвания на модели на епилепсия и болестта на Алцхаймер, натрупването на ΔFosB в хипокампуса изглежда ограничава загубата на клетки, предизвикана от възбуждане, дори и докато нарушава някои функции на паметта – това е истински компромис, а не просто негативен ефект.

Този раздел е включен за пълнота и защото това е активно изследвана област, свързана със същата молекула – не защото променя нещо в секциите за времевата линия на възстановяване по-горе. Това е по-нова и по-малко установена област на изследвания в сравнение с механизмите на пристрастяване, описани в секции 1 и 4.

12. Какво действително помага — подкрепено от същата литература.

- Продължителната въздържане е най-важният фактор и единственото нещо, което спира натрупването на вещества по-бързо, отколкото те могат да се разградят.

[УСТАНОВЕНО] Доброволната физическа активност индуцира ΔFosB в nucleus accumbens, но чрез различен механизъм от този, който се наблюдава при употребата на наркотици, механизъм, свързан при животински модели с устойчивост и намалено търсене на наркотици, а не с maladaptivния механизъм. Същият протеин, индуциран по различен начин, може да действа срещу зависимостта, вместо да я подхранва.

- Сънят – протеазомната деградация до голяма степен зависи от адекватен сън; хроничното лишаване от сън е вероятна (но не доказана) пречка за нормализацията.
- Намаляване на стреса – хроничният стрес самостоятелно увеличава натрупването на ΔFosB чрез оста HPA, което се натрупва върху натрупването, предизвикано от вещества.
- Времето – не винаги е гламурно: фазата на структурна стабилност, описана в раздели 3 и 4, може да продължи от седмици до месеци, а не дни. Очакването, че двуседмичният период е всичко, може да предизвика ненужна рецидивна реакция, когато желанието за употреба се върне по чисто биологични причини – и, както е посочено в раздел 10, възобновяването на употребата в този момент активира вече "подготвени", а не "неутрални" мозъчни връзки.

Забележка:

ΔFosB обяснява, механистично, защо един навик може да продължава да влияе на някого дълго след като причините да се откаже са напълно ясни – и защо една пауза, колкото и искрена да е, не е същото като връщане назад. Това не е цялата картина, не може да бъде тествано в момента с необходимата прецизност при жив човек, и нито един тест на пазара днес не може да предостави конкретна дата за възстановяване.

Използвайте го по начина, по който цялата рамка на Recovery Kernel ви подканва да използвате всеки отделен биологичен елемент – като един честен, развиващ се слой в по-голяма картина, а не като присъда.

Допълнителни материали от тази поредица: Как да се възстановите от алкохол, Как да се възстановите от кокаин, Как да се възстановите от крек кокаин и Пълният протокол (Том III – Поведенчески зависимости и фармакологични капани, и Том I – Кризисна интервенция и биологични основи).